

GISELA SOFIA DE MAGALHÃES PEREIRA

MANOMETRIA ESOFÁGICA CONVENCIONAL E ESCLEROSE SISTÉMICA: achados
e correlações em 90 doentes portugueses

PORTO
2015

GISELA SOFIA DE MAGALHÃES PEREIRA

MANOMETRIA ESOFÁGICA CONVENCIONAL E ESCLEROSE SISTÉMICA: achados e correlações em 90 doentes portugueses

Trabalho elaborado para obtenção do
grau de especialista do Instituto
Politécnico do Porto

PORTO
2015

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria, por este facto, de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

Os meus agradecimentos vão em primeiro lugar para a amiga Dra. Sílvia Barrias, a sua disponibilidade irrestrita, a sua forma exigente, crítica e criativa de arguir as ideias apresentadas, facilitaram o alcance dos objetivos propostos neste trabalho.

À Prof. Doutora Cláudia Barrias, ao Prof. Doutor Miguel Mascarenhas Saraiva e ao Prof. Doutor Fernando Castro Poças, pelos conhecimentos transmitidos e pela disponibilidade de apoio neste trabalho.

À Dra. Ana Paula, pelo apoio estatístico.

Aos meus pais, familiares e amigos que nunca estiveram ausentes, agradeço a amizade e o carinho que sempre me disponibilizaram.

Finalmente ao meu marido Ricardo Fragoso e aos meus filhos Vasco e Guilherme, agradeço todo o amor, carinho, compreensão, e pela presença incansável com que me apoiaram.

Resumo

Introdução

A Esclerose Sistémica (ES) é uma doença generalizada do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida que afeta a pele e vários órgãos internos. O esófago é o órgão do tubo digestivo mais frequentemente envolvido, atingindo cerca de 50-90% dos doentes. As perturbações da motilidade esofágica traduzem-se por hipotonia do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) e alterações ou mesmo ausência, da peristalse distal. Consequentemente, os doentes com ES podem ter complicações como esofagite erosiva e, eventualmente, esófago de Barrett e adenocarcinoma esofágico. A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) também é considerada um fator importante na patogénese da doença pulmonar intersticial, estando esta, por sua vez, associada a um aumento da morbilidade e mortalidade em doentes com ES. Dados que associem as alterações da motilidade esofágica, ao género, subtipo de ES, perfil de anticorpos e doença pulmonar associada são escassos ou contraditórios. O objetivo deste estudo foi a avaliação destas associações em doentes portugueses com ES provenientes da consulta de Auto-Imunes do Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António.

Material e Métodos

90 doentes (82 mulheres) com ES foram incluídos neste estudo retrospectivo. Foram registados para todos os doentes os seguintes dados: género, subtipo de ES, serologia dos anticorpos antinucleares antitopoisomerase I (Anti-SCL 70) e anticenterómero (ACA), doença pulmonar associada, sintomas esofágicos e resultados da manometria esofágica.

Resultados

Na população estudada, 18,9% dos doentes apresentavam a forma difusa da doença (EScd), 81,1% a forma limitada (EScl). Em 60% dos doentes o anticenterómero (ACA) foi positivo enquanto que 12,2% apresentavam o anticorpo antinuclear antitopoisomerase I (Anti-SCL 70) positivo. A disfagia, pirose e regurgitação observou-se em 16,7%, 27,8% e 6,7% respetivamente. 25,6% dos doentes tinham doença pulmonar associada. Alterações do corpo do esófago foram observadas em 35,5% dos doentes (23,3% aperistalse e 12,2% hipomotilidade). Quanto ao EEI, as alterações estavam presentes em 64,4% dos doentes (33,3% EEI intratorácico, 13,3% EEI hipotónico e 17,8% EEI hipotónico e intratorácico).

Conclusão

Os resultados do estudo mostraram que os doentes com EScl apresentavam mais alterações a nível do corpo do esófago do que os com EScd. 56,5% dos doentes com doença pulmonar associada tinham alterações da motilidade esofágica. Dos doentes com regurgitação, 83,3% tinham dismotilidade do corpo do esófago. 77,8% dos doentes com ACA positivo tinham alterações a nível do EEI. Não se verificou relação estatisticamente significativa entre os achados manométricos e as restantes variáveis.

Palavras-Chave: Manometria esofágica, esclerose sistémica, dismotilidade esofágica

Abstract

Background

Systemic sclerosis is a generalized disorder of the connective tissue of unknown etiology affecting skin and various internal organs. The esophagus is organ in the gastrointestinal tract more frequently involved, reaching about 50-90% of patients. Esophageal motility disorders are characterized by hypotonic lower esophageal sphincter and changes or even absence of distal peristalsis. Therefore, patients with systemic sclerosis may have complications such as erosive esophagitis and possibly Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroesophageal reflux disease is also considered an important factor in the pathogenesis of interstitial lung disease, this being in turn associated with increased morbidity and mortality in patients with systemic sclerosis. Data linking changes in esophageal motility to gender, systemic sclerosis subtype, antibody profile and associated lung disease are scarce or contradictory. The aim of this study was to evaluate these associations in Portuguese patients with systemic sclerosis from Autoimmune Consultation at Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António.

Patients and Methods

90 patients (82 women) with systemic sclerosis were included in this retrospective study. For all patients the following data were recorded, gender, systemic sclerosis subtype, autoantibody serology antipoisomerase (Anti-SCL 70) antibody and anticentromere antibody (ACA), associated lung disease, esophageal symptoms and esophageal manometry results.

Results

In the population studied, 18.9% of patients had the diffuse form of the disease, 81.1% had the limited extent. In 60% of patients the anticentromere antibody (ACA) was positive, while 12.2% had the antipoisomerase (Anti-SCL 70) antibody positive. Dysphagia, heartburn and regurgitation were seen in 16.7%, 27.8% and 6.7% respectively. 25.6% of patients had associated lung disease. Esophageal body abnormalities were observed in 35.5% of patients (23.3% aperistalsis and 12.2% hypomotility). As for the lower esophageal sphincter, changes were present in 64.4% of patients (33.3% intrathoracic sphincter, 13.3% hypotonic sphincter and 17.8% hypotonic and thoracic sphincter).

Conclusion

Study results showed that patients with limited cutaneous systemic sclerosis had more esophageal body abnormalities than the ones with the diffuse form. 56.5% of patients with pulmonary disease had esophageal dysmotility. 83.3% patients with regurgitation had esophageal body dysmotility. 77.8% of patients with ACA had positive changes in the lower esophageal sphincter. There was no statistically significant relationship between the manometric findings and other variables.

Keywords: Esophageal manometry, systemic sclerosis, esophageal dysmotility

Abreviaturas

Anticorpo antitopoisomerase I	Anti-SCL 70
Anticorpo anticenterómero	ACA
Centímetros por segundo	cms ⁻¹
Doença de refluxo gastroesofágico	DRGE
Esclerose Sistémica	ES
Esclerose Sistémica cutânea difusa	EScd
Esclerose Sistémica cutânea limitada	EScl
Esfíncter Esofágico Inferior	EEl
Espasmo Esofágico Difuso	EED
Hipotónico	hipo
Intratorácico	it
Mililitros	ml
Milímetros de mercúrio	mmHg
Segundos	seg

Índice

Introdução	8
Material e métodos	10
Resultados	18
Discussão	31
Conclusão	34
Bibliografia	35

Introdução

A ESclerose Sistémica (ES) é uma doença generalizada, clinicamente heterogénea, de etiologia desconhecida que afeta o tecido conjuntivo da pele e órgãos internos como tubo digestivo, pulmões, rins e coração¹⁻². É caracterizada pela coexistência de alterações microvasculares, resposta autoimune e fibrose progressiva cutânea e visceral³⁻⁴. São normalmente reconhecidos dois subtipos *major* - a ESclerose Sistémica cutânea limitada (EScl) e a ESclerose Sistémica cutânea difusa (EScd), distinguindo-se entre si pela extensão de esclerose da pele e padrão de envolvimento dos órgãos⁵.

Os doentes com EScl têm tipicamente esclerose da pele restrita às mãos e em menor escala à face e pescoço, predominando as manifestações vasculares⁶. Doentes com EScd têm maior extensão de esclerose cutânea, nomeadamente proximal aos punhos. Os últimos têm maior risco de desenvolvimento de doença, potencialmente letal renal, pulmonar ou cardíaca⁷. O envolvimento do tubo digestivo pode acontecer em qualquer um dos subtipos^{8,9,10}, sendo que cerca de 10 % dos doentes com ES apresentam alterações deste como manifestação inicial da doença, mesmo antes de existirem manifestações cutâneas^{8,11}. Este envolvimento, afeta cerca de 90% dos doentes¹²⁻¹⁶, sendo o esófago o órgão mais frequentemente atingido^{11,17}, seguindo-se a região anorretal, estômago, intestino delgado e cólon¹⁸⁻²⁰. O envolvimento esofágico ocorre em cerca de 90 % dos casos de ES²¹. O músculo liso do esófago atrofia, sendo substituído por tecido fibroso, levando a distúrbios da motilidade nos dois terços distais do corpo e no esfíncter esofágico inferior (EEI) ^{22,23,24}. Estas alterações traduzem-se manometricamente por diminuição da amplitude das ondas peristálticas ou aperistalse e hipotonia do EEI ^{11,17,21,25-32}, comprometendo a *clearance* esofágica e potenciando a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e suas complicações como estenose péptica, esófago de *Barrett* e adenocarcinoma^{23,33-35}. Como consequência destas perturbações, os doentes normalmente apresentam sintomas como disfagia, pirose e regurgitação²². No entanto, muitos são assintomáticos¹¹.

A DRGE também é considerada um fator importante na patogénese da doença pulmonar intersticial, estando esta, por sua vez, associada a um aumento da morbilidade e mortalidade em doentes com ES³⁶⁻⁴⁴.

Relacionados com a doença pulmonar intersticial e como parte da avaliação diagnóstica inicial destes doentes, são habitualmente realizados exames serológicos, nomeadamente os anticorpos antinucleares antitopoisomerase I (Anti-SCL 70) e anticenterómero (ACA) ^{24, 45-49}. Este estudo teve como objetivo classificar quais as alterações manométricas mais frequentemente encontradas neste grupo de doentes, e avaliar a possível correlação entre os achados manométricos e as características clínicas e laboratoriais nos dois subtipos major de ES.

Material e métodos

Este estudo retrospectivo, observacional, transversal e analítico, teve lugar no Centro Hospitalar do Porto, Hospital Santo António – Laboratório de Estudos de Motilidade Digestiva. Foram pesquisados os relatórios das manometrias esofágicas realizadas entre janeiro de 2010 e maio de 2015, provenientes da Consulta de Doenças Autoimunes, sendo selecionados os pacientes com mais de 18 anos cujo motivo para o exame foi esclerose sistémica difusa ou limitada, de acordo com o grupo de LeRoy et al.⁵⁰. Os critérios de seleção de pacientes para o estudo foram os seguintes (figura1):

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de ES de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology*⁵¹
- maiores de 18 anos

Critérios de exclusão:

- Diagnóstico de doenças da tiroide, *diabetes mellitus* e doença de Chaga's

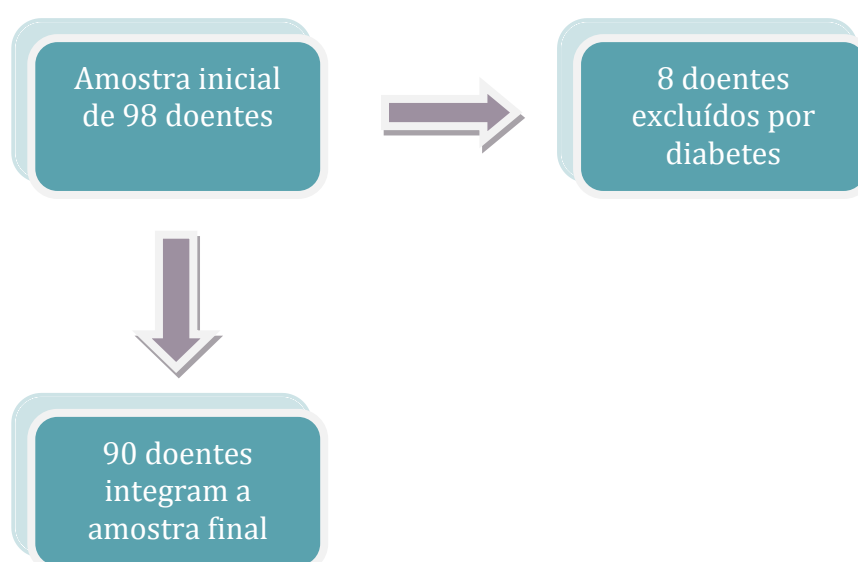


Figura 1 - Esquema exemplificativo da aplicação dos critérios de exclusão na amostra inicialmente recolhida

Foi avaliado o inquérito que é habitualmente realizado antes da execução da manometria, tendo-se analisado os seguintes parâmetros: idade, sexo, presença de sintomas esofágicos, como a disfagia, pirose e regurgitação, doenças metabólicas associadas, duração da patologia, sintomatologia acompanhante e serologia dos anticorpos antinucleares antitopoisomerase I (Anti-SCL 70) e anticenterómero (ACA).

Foi pesquisada a presença ou não de doença pulmonar associada. Esta foi determinada pelas provas funcionais respiratórias (espirometria, capacidade de difusão e volumes pulmonares), considerando-se como valores alterados volumes de capacidade vital forçada inferiores a 80% do valor previsto e/ou capacidade de difusão do monóxido de carbono inferior a 75% do valor previsto^{11,22,36-39,43,44}.

O protocolo utilizado para a realização da manometria esofágica foi o seguinte:

- 1) Preparação do doente: jejum de 12 horas; suspensão de medicação que interfira com a motilidade esofágica nas 24 horas prévias⁵².
- 2) Preparação do equipamento: o equipamento deve de ser calibrado e testado antes da entrada do paciente na sala.
- 3) Execução da manometria esofágica: O estudo é realizado com um cateter de perfusão da marca *Mui Scientific* construído em PVC, com diâmetro externo de 4,5 mm e diâmetro interno de 0,8mm e oito orifícios laterais na sua porção terminal. Os orifícios estão orientados entre si a 90º com disposição em espiral. Os quatro canais distais são distanciados de 1cm, o quinto canal 2cm e os três canais proximais 5 cm (figura2).

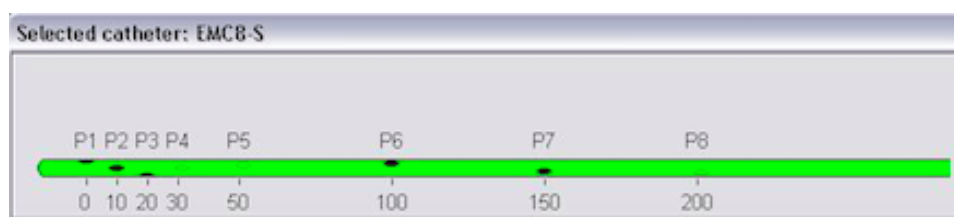


Figura 2 – configuração do cateter de manometria esofágica (imagem de autor-2015)

O cateter está ligado a uma bomba de perfusão pneumo-hidráulica de baixa *compliance* ⁵³ da marca *Mui Scientific* com transdutores externos de pressão, sendo o fluxo de perfusão de 0,5ml/min (figura 3).



Figura 3 – bomba de perfusão pneumo-hidráulica e cateter de manometria esofágica (imagem de autor- 2015)

Este sistema está ligado a um polígrafo que por sua vez está conectado a um computador com o *software* de análise *Medical Measurement System* versão 8.7 (figura 4).



Figura 4 – sistema de manometria esofágica (bomba de perfusão pneumo-hidráulica – polígrafo – computador) (imagem de autor- 2015)

Como referido, antes do início do estudo é efetuado um questionário que inclui breve história clínica, possíveis alergias e caracterização de sintomatologia específica, nomeadamente disfagia, pirose e regurgitação e doenças metabólicas associadas. Em doentes com patologia motora sistémica este inquérito é mais pormenorizado versando elementos como a duração da patologia e sintomatologia acompanhante.

O procedimento é previamente explicado para minimizar o desconforto do paciente.

Coloca-se o doente na posição supino e o cateter é introduzido via nasal após ter sido lubrificado com gel de lidocaína a 2%^{54,55,56}. Um período de alguns minutos é concedido para permitir ao doente a adaptação à entubação nasogástrica. Seguidamente, posiciona-se o cateter no local adequado para início da avaliação manométrica, com os quatro canais distais intragástricos, o quinto canal a nível do EEI e os três canais proximais no corpo do esófago (figura 5). Para o correto posicionamento avalia-se o efeito da respiração, pedindo ao doente para inspirar profundamente - a pressão na região intra-abdominal aumenta com a inspiração enquanto que na cavidade torácica diminui⁵⁶.

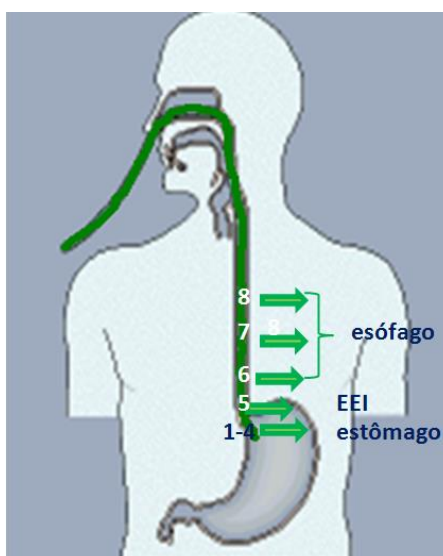


Figura 5 – Posicionamento do cateter para início do estudo manométricos (imagem de autor-2015)

Inicia-se o estudo com a avaliação da motilidade do corpo esofágico. Efetua-se uma série de pelo menos 10 deglutições⁵⁷ de bolus de 5ml de água⁵⁸ espaçadas entre si de 20-30 segundos para que não haja inibição da peristalse^{52,59,60}. Neste período pede-se ao doente para não falar nem engolir saliva entre as deglutições.

Prossegue-se com o estudo da zona de altas pressões, através da técnica de *station pull-trough* que consiste na retirada do cateter centímetro a centímetro, com intervalos de 3 a 5 ciclos respiratórios, desde o estômago até ao corpo do esôfago. Durante este processo fazem-se uma série de deglutições (para avaliar o relaxamento do EEI) bem como inspirações profundas (para se caracterizar a localização do EEI)^{52,61,62}.

- 4) Interpretação: a função motora do corpo do esôfago é avaliada pela amplitude e propagação das ondas de pressão, determinando-se, assim, a presença ou não das ondas peristálticas. A amplitude é medida desde a linha de base até ao pico máximo de pressão⁶³. Este é um parâmetro determinante para uma boa *clearance* esofágica⁶⁴. A morfologia das ondas é habitualmente unipico, embora as ondas bipico também se verifiquem frequentemente. Ondas com três ou mais picos são raras e habitualmente consideradas não normais⁶⁵. A duração das ondas peristálticas é normalmente inferior a 7 segundos⁶⁵. A velocidade de propagação é determinada pelo início da onda entre dois

pontos adjacentes e a distância entre esses pontos⁶⁶. Na tabela 1 estão representados os valores de normalidade dos parâmetros avaliados no corpo do esófago.

Tabela 1 – valores de normalidade das contrações peristálticas

Contrações peristálticas	
Amplitude ^{63,64}	Canal proximal - > 12 mmHg Canal distal- > 30 mmHg e < 210 mmHg
Duração ⁶⁵	<7 seg
Velocidade de propagação ⁶⁶	>2 cms ⁻¹ e <6 cms ⁻¹
Morfologia ⁶⁵	Unipico Bipico- <11,3% Multipico - <1%

Legenda- mmHg- milímetros de mercúrio, seg-segundos, cms⁻¹ – centímetros por segundo

Em relação ao EEI, são avaliados os seguintes parâmetros: localização, comprimento, porção intra-abdominal, pressão basal, percentagem de relaxamento com a deglutição e pressão residual.

Antes do início do *pull trough* determina-se a linha de base gástrica. Um aumento de pressão superior a 2mmHg em relação a essa linha de base determina o bordo distal do EEI, considerando-se o bordo proximal quando a pressão retoma ao valor inicial⁶⁷. A pressão basal é igualmente medida em relação à linha de base gástrica, calculando-se a média num ciclo respiratório^{68,69}. Os valores de normalidade da pressão do EEI variam de acordo com a técnica utilizada, sendo que no nosso Laboratório se considera hipotonia do EEI para valores inferiores a 11mmHg e hipertonia deste para valores superiores a 45 mmHg, valores esses em consonância com outros Laboratórios^{57,59,60,70}. A avaliação do relaxamento do EEI é um dos parâmetros mais importantes para o estudo da sua função. É avaliada a pressão residual e a percentagem de relaxamento, aquando da deglutição. Diz-se que o relaxamento é completo quando a sua percentagem é superior a 90% e a pressão residual inferior a 8mmHg^{57,60,70}.

A tabela 2 sumariza os distúrbios de motilidade primários⁷¹.

Tabela 2 – classificação dos distúrbios de motilidade primários

Classificação dos distúrbios de motilidade primários⁷¹

Relaxamento incompleto do EEI	
<ul style="list-style-type: none"> • Acalásia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de peristalse • Pressão do EEI aumentada (>45 mmHg) • Relaxamento incompleto do EEI (pressão residual > 8 mmHg) • Aumento da pressão intra-esofágica em relação à pressão gástrica
<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios atípicos do relaxamento do EEI 	<ul style="list-style-type: none"> • Relaxamento incompleto do EEI (pressão residual > 8 mmHg)
Descoordenação da motilidade	
<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo Esofágico Difuso (EED) 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrações simultâneas (≥ 10 das deglutições líquidas) • Peristalse normal intermitente • Duração da contração aumentada (>6 seg) • Contrações retrógradas • Frequentes contrações espontâneas • EEI hipertónico • Contrações multi-pico
Esófago hipertensivo	
<ul style="list-style-type: none"> • Esófago tipo <i>Nutcracker</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrações peristálticas • Amplitude da onda peristáltica aumentada (>210 mmHg) • Duração da onda peristáltica aumentada (>6seg)
<ul style="list-style-type: none"> • EEI hipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Pressão do EEI > 45 mmHg • Relaxamento do EEI e peristalse normais
Esófago hipocontrátil	
<ul style="list-style-type: none"> • Motilidade Ineficaz 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude da onda peristáltica distal diminuída (<30 mmHg) • Aumento do nº de contrações não transmitidas ($\geq 30\%$)
<ul style="list-style-type: none"> • EEI hipotónico 	<ul style="list-style-type: none"> • Pressão do EEI <11 mmHg

Legenda- EEI – esfíncter esofágico inferior, mmHg- milímetros de mercúrio, seg-segundos

Os dados obtidos foram registados no Microsoft Excel. Para responder aos objetivos propostos, os dados foram analisados utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* versão 21.

Resultados

Entre janeiro de 2010 e Maio de 2015, 90 doentes (82 mulheres e 8 homens, idade média $53,81 \pm 12,16$ anos, intervalo compreendido entre os 26 e os 80 anos) foram incluídos no estudo (tabela 3).

Tabela 3 – parâmetros avaliados no estudo

Resultados	
Dados demográficos	
Género:	
Feminino, n (%)	82 (91,1)
Masculino, n(%)	8 (8,9)
Idade (anos)	$53,81 \pm 12,16$
Subtipo de ES	
EScd, n (%)	17 (18,9)
EScl, n (%)	73 (81,1)
Resultados analíticos	
Anti-SCL70, n (%)	11 (12,2)
ACA, n (%)	54 (60)
Sintomatologia	
Disfagia, n (%)	15 (16,7)
Pirose, n (%)	25 (27,8)
Regurgitação, n (%)	6 (6,7)
Doença pulmonar associada, n (%)	23 (25,6)
Achados manométricos	
Corpo do esófago	
Sem alterações, n (%)	58 (64,4)
Com alterações:	
Aperistalse, n (%)	21 (23,3)
Hipomotilidade, n (%)	11 (12,2)
EEI	
Sem alterações, n (%)	32 (35,6)
Com alterações:	
Intratorácico, n (%)	30 (33,3)
Hipotónico, n (%)	12 (13,3)
Hipotónico e intratorácico, n (%)	16 (17,8)
Corpo do esófago/EEI	
Sem alterações, n (%)	22 (24,4)
Com alterações:	
Aperistalse, EEI hipo, n (%)	6 (6,7)
Aperistalse, EEI normal, n (%)	6 (6,7)
Aperistalse, EEI it, n (%)	4 (4,4)

Aperistalse, EEI hipo e it, n (%)	5 (5,6)
Normal, EEI hipo, n (%)	5 (5,6)
Normal, EEI it, n (%)	23 (25,6)
Normal, EEI hipo e it, n (%)	8 (8,9)
Hipomotilidade, EEI normal, n (%)	4 (4,4)
Hipomotilidade, EEI hipo, n (%)	1 (1,1)
Hipomotilidade, EEI it, n (%)	3 (3,3)
Hipomotilidade, EEI hipo e it, n (%)	3 (3,3)

Legenda- ES- esclerose sistémica, EScd – esclerose sistémica cutânea difusa, EScl- esclerose sistémica cutânea limitada, Anti-SCI 70 - anticorpo antinuclear antitopoisomerase I , ACA – anticenterómero, EEI – esfíncter esofágico inferior; hipo-hipotónico; it-intratorácico

De acordo com os critérios estabelecidos⁵⁰, 17 doentes tinham EScd e 73 EScl (tabela3).

Dos resultados analíticos obtidos, 12,2% da amostra era Anti-SCL70 positivo e 60% era ACA positivo (tabela3).

Em relação à sintomatologia, 16,7% dos doentes tinham disfagia, 27,8% pirose e 6,7% regurgitação. 25,6% dos doentes tinham doença pulmonar associada (tabela 3).

A análise dos traçados manométricos foi dividida em: alterações do corpo do esófago e alterações a nível do EEI e em alterações do corpo e EEI simultaneamente.

No que concerne ao corpo do esófago, a maioria dos doentes apresentava um traçado normal (64,4%) (figura 6), sendo as alterações manométricas mais relevantes a aperistalse (23,3%) (figura 7) e a hipomotilidade (12,2%) (figura 8) (figura 9) (tabela3).



Figura 6 – traçado manométrico – estudo do corpo do esófago normal (imagem de autor- 2015)

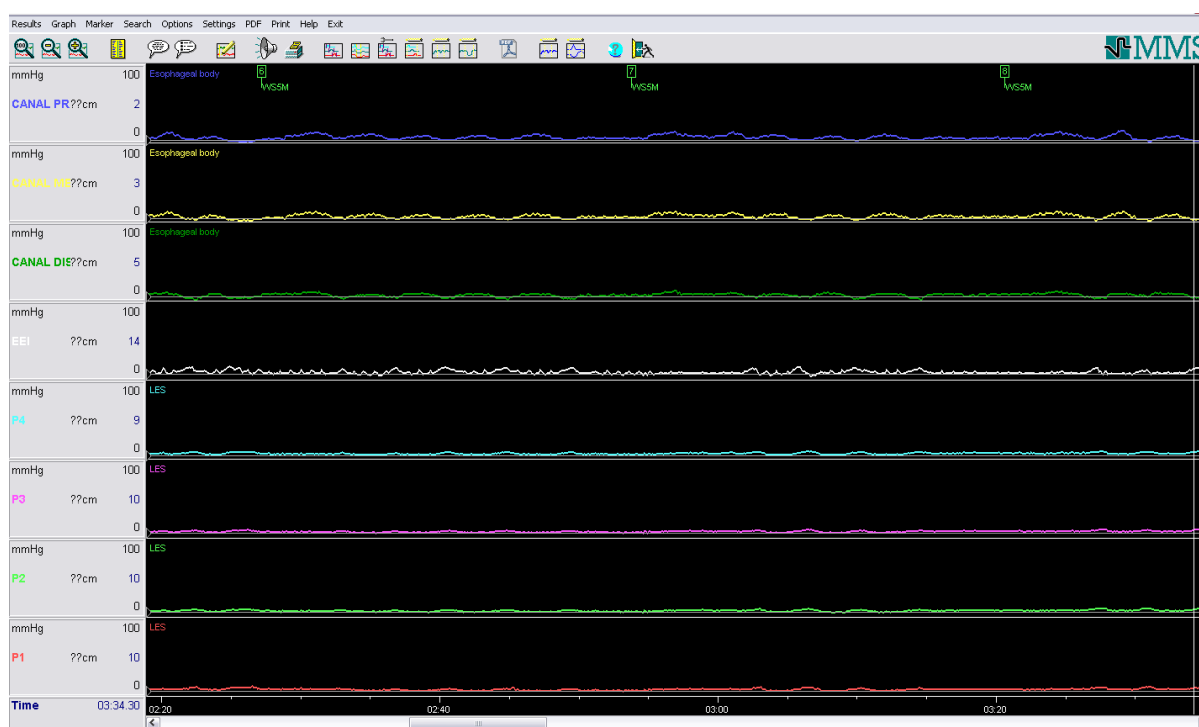


Figura 7 – traçado manométrico – estudo do corpo do esófago revelando aperistalse (imagem de autor- 2015)

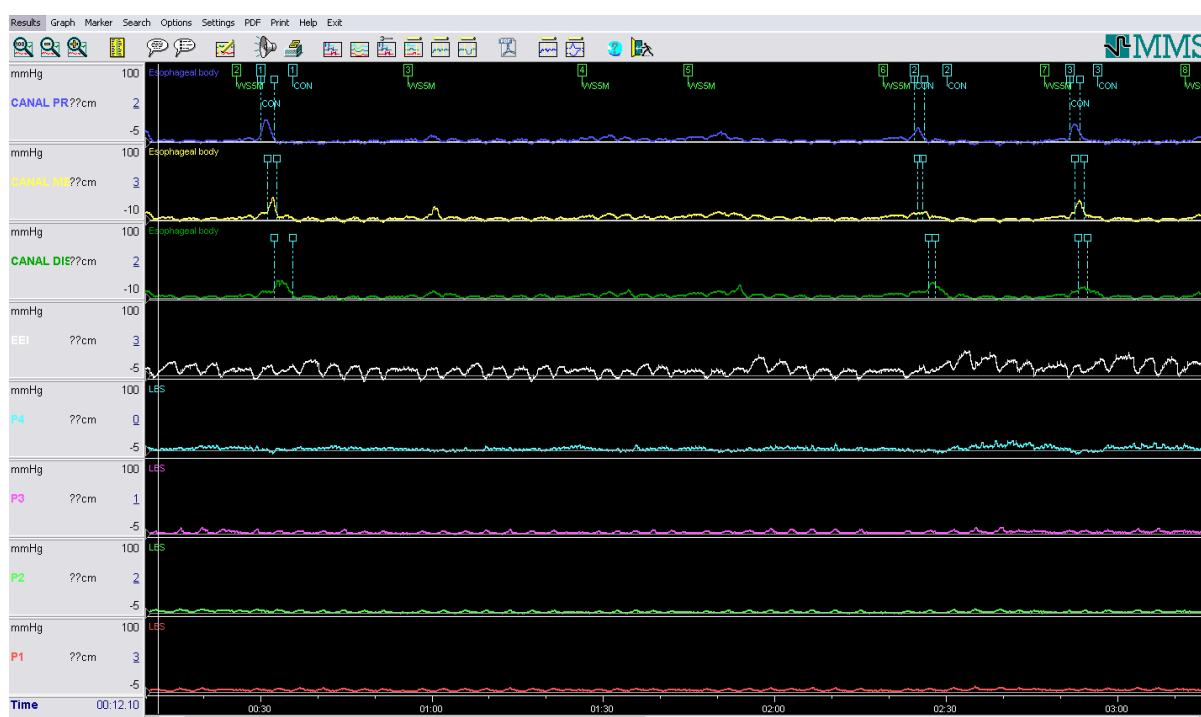


Figura 8 – traçado manométrico – estudo do corpo do esófago revelando hipomotilidade (imagem de autor- 2015)

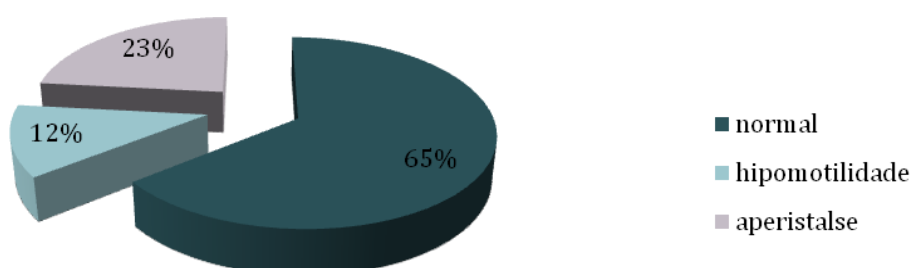


Figura 9 – resultados manométricos do corpo do esófago (n= 90)

Em relação ao EEI, 32 doentes tinham um traçado normal, 30 doentes EEI intratorácico 16 EEI intratorácico e hipotónico (figura 10) e 12 doentes EEI hipotónico (figura 11).

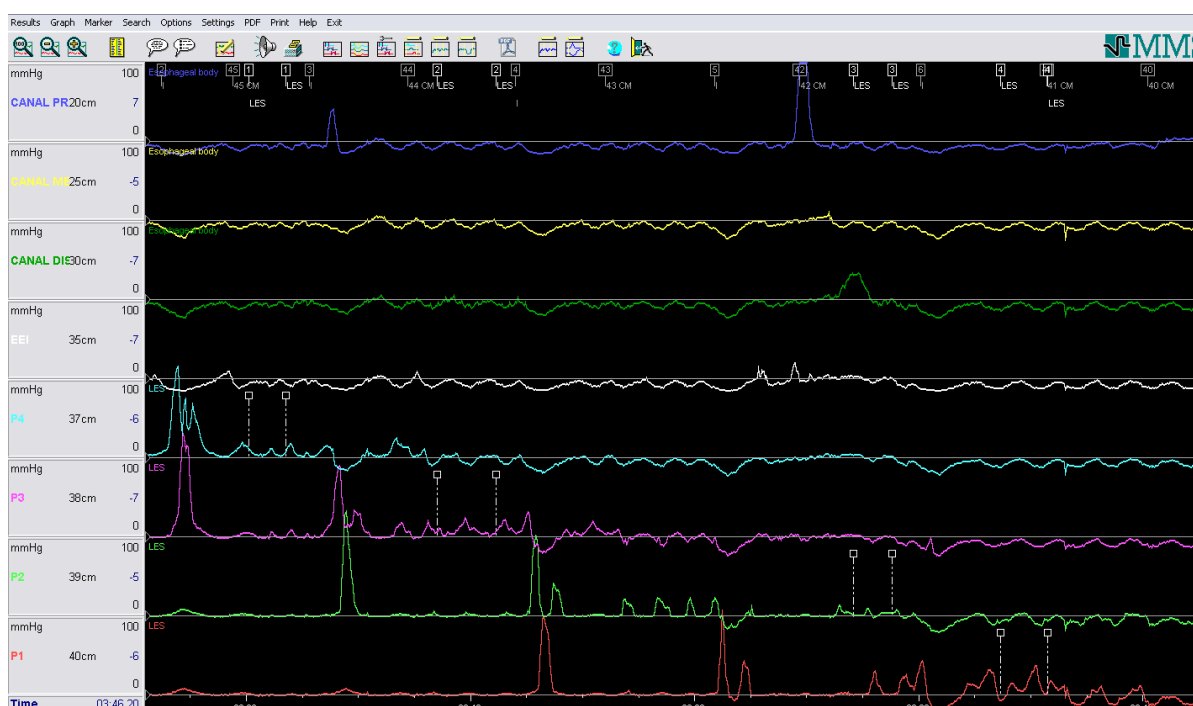


Figura 10 – traçado manométrico – estudo do EEI revelando hipotonia esfinteriana e localização intratorácica (imagem de autor- 2015)

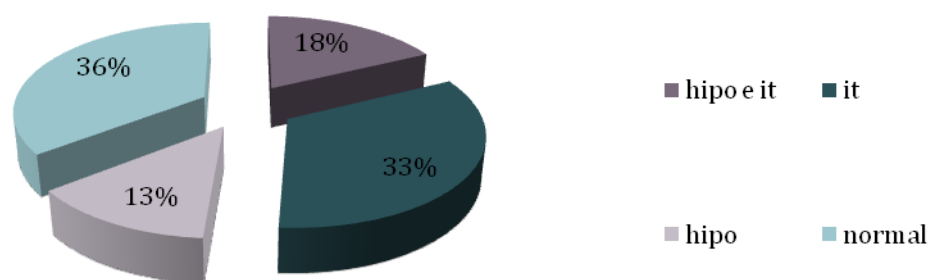


Figura 11 – resultados manométricos do EEI (n=90)
(legenda: it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Com a junção dos dois parâmetros obtiveram-se os seguintes resultados: 22 doentes tinham um traçado normal, 10 apresentavam alterações exclusivamente no corpo do esófago, sendo que 6 tinham aperistalse e 4 hipomotilidade. 36 doentes tinham alterações restritas ao EEI, sendo a alteração *major*, o EEI intratorácico, em 23 doentes, 5 doentes tinham EEI hipotónico e 8 doentes EEI hipotónico e intratorácico. Em 22 doentes as alterações eram

sobreponíveis, 6 apresentavam aperistalse e EEI hipotónico, 4 aperistalse e EEI intratorácico, 5 aperistalse e EEI hipotónico e intratorácico, 1 hipomotilidade e EEI hipotónico, 3 hipomotilidade e EEI intratorácico e por fim , 3 doentes tinham hipomotilidade e EEI hipotónico e intratorácico (figura 12).

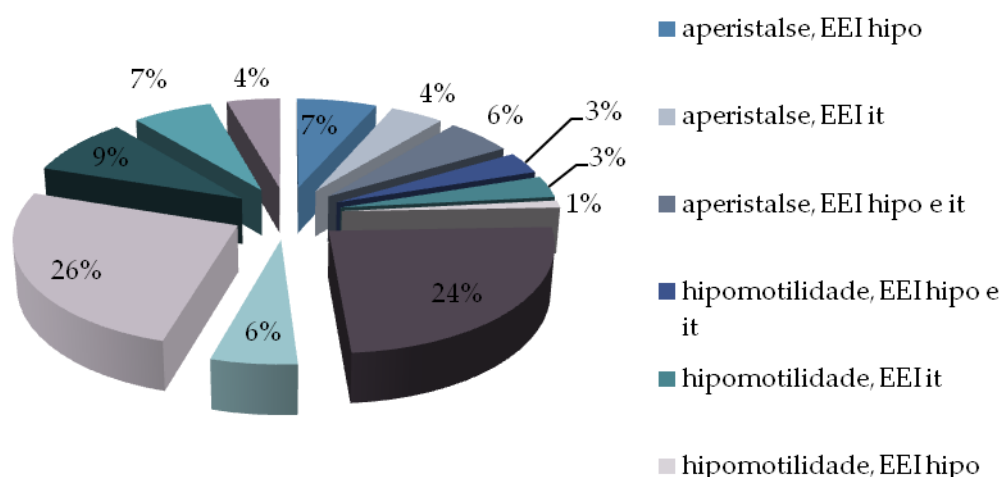


Figura 12 – resultados manométricos do corpo/EEI (n=90)
(legenda: EEI – esfíncter esofágico inferior, it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Foram avaliadas as alterações manométricas em relação aos subtipos de ES. Dos 21 doentes com aperistalse, 6 apresentavam EScd e 15 EScl. Em relação à hipomotilidade, 4 doentes tinham a forma difusa da doença e 7 a limitada. Relativamente ao EEI, dos 12 doentes com EEI hipotónico, 3 tinham EScd e 9 EScl, dos 30 com EEI intratorácico, 27 tinham EScl e por fim dos 16 doentes com EEI hipotónico e intratorácico, 81,3% tinham EScl e 18,8% apresentavam a forma difusa. Agrupando-se as alterações manométricas do corpo e EEI os resultados forma os seguintes: 6 doentes com aperistalse e hipotonia do EEI – 2 tinham EScd e 4 EScl; 6 doentes com aperistalse e EEI normal – 3 com EScd e 3 com EScl; 4 doentes com aperistalse e EEI intratorácico – 75% tinham EScl; 5 doentes com aperistalse e EEI hipotónico e intratorácico – todos com EScl; 5 doentes com EEI hipotónico – 100% com EScl; 23 doentes com EEI intratorácico – 1 com EScd e 22 com EScl; 8 doentes com EEI hipotónico e intratorácico – 75 % com EScl; o único doente com hipomotilidade e EEI hipotónico apresentava a forma difusa da doença; 3 doentes com hipomotilidade e EEI intratorácico – 2 com EScl e 1 com EScd e por fim 3 doentes com hipomotilidade e EEI hipotónico e intratorácico – 1 com EScd e 2 com EScl (tabela 4).

Tabela 4 – relação entre alterações manométricas / subtipo de ES

Alterações manométricas	n	Subtipo de ES, n(%)	
		EScd	EScl
Aperistalse	21	6(28,6)	15(71,4)
Hipomotilidade	11	4(36,4)	7(63,6)
EEI hipo	12	3(25)	9(75)
EEI it	30	3(10)	27(90)
EEI hipoe it	16	3(18,8)	13(81,3)
Aperistalse e eei hipo	6	2(33,3)	4(66,7)
Aperistalse, EEI normal	6	3(50)	3(50)
Aperistalse, EEI it	4	1(25)	3(75)
Aperistalse, EEI hipo e it	5	0	5(100)
Normal, EEI hipo	5	0	5(100)
Normal, EEI it	23	1(4,3)	22(95,7)
Normal, EEI hipo e it	8	2(25)	6(75)
Hipomotilidade, EEI normal	4	1(25)	3(75)
Hipomotilidade, EEI hipo	1	1(100)	0
Hipomotilidade, EEI it	3	1(33,3)	2(66,7)
Hipomotilidade, EEI hipo e it	3	1(33,3)	2(66,7)

(legenda: EEI – esfíncter esofágico inferior, it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Posteriormente relacionaram-se as alterações manométricas com o género dos doentes. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 5.

Tabela 5 – relação alterações manométricas / género

Alterações manométricas	n	Género, n (%)	
		Feminino	Masculino
Aperistalse	21	18 (85,7)	3 (14,3)
Hipomotilidade	11	9 (81,8)	2 (18,2)
EEI hipo	12	8 (66,7)	4 (33,3)
EEI it	30	28 (93,3)	2 (6,7)
EEI hipoe it	16	16 (100)	0
Aperistalse e eei hipo	6	4 (66,7)	2 (33,3)
Aperistalse, EEI normal	6	5 (83,3)	1 (16,7)
Aperistalse, EEI it	4	4 (100)	0
Aperistalse, EEI hipo e it	5	5 (100)	0
Normal, EEI hipo	5	4 (80)	1 (20)
Normal, EEI it	23	21 (91,3)	2 (8,7)
Normal, EEI hipo e it	8	8 (100)	0
Hipomotilidade, EEI normal	4	3(75)	1(25)
Hipomotilidade, EEI hipo	1	0	1 (100)
Hipomotilidade, EEI it	3	3 (100)	0
Hipomotilidade, EEI hipo e it	3	3 (100)	0

(legenda: EEI – esfíncter esofágico inferior, it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Quanto à análise da sintomatologia/ alterações manométricas, verificamos que 10 doentes com alterações do EEI tinham disfagia (2 tinham EEI hipotónico, 3 EEI intratorácico e 5 EEI hipotónico e intratorácico). 48 doentes sem disfagia apresentavam alterações a nível da zona de altas pressões (10 EEI hipotónico, 27 EEI intratorácico e 11 EEI hipotónico e intratorácico). Quando relacionadas com o sintoma pirose, 4 doentes tinham EEI hipotónico, 10 EEI intratorácico e 6 EEI hipotónico e intratorácico. 38 doentes apresentavam alterações do EEI mas não o sintoma pirose. Em relação à regurgitação, 52 doentes que não referiram o sintoma tinham alterações manométricas a nível do EEI, 6 doentes eram sintomáticos e tinham alterações do EEI.

No que diz respeito às alterações do corpo esofágico, 25 doentes sem disfagia tinham aperistalse (n=18) e hipomotilidade (n=7). Apenas 4 doentes eram sintomáticos e apresentavam alterações do traçado.

Quanto à pirose, 12 doentes sintomáticos tinham alterações da motilidade esofágica -8 aperistalse e 4 hipomotilidade, 20 doentes sem pirose tinham alterações manométricas a nível do corpo do esófago.

Relativamente ao sintoma regurgitação, 27 doentes não manifestavam o sintoma mas apresentavam alterações manométricas, 18 aperistalse e 9 hipomotilidade. 12 doentes eram sintomáticos e tinham alterações manométricas.

Analisando a sobreposição dos achados manométricos com os sintomas analisados, 45 doentes tinham alterações manométricas mas não disfagia, 44 apresentavam traçados alterados, mas sem pirose e 62 não tinham regurgitação, contudo a manometria esofágica estava alterada.

Os resultados obtidos entre as alterações manométricas e os dados laboratoriais estão representados na tabela 6.

Tabela 6 - relação alterações manométricas / anticorpos

Alterações manométricas	n	Anticorpos, n (%)	
		SCL-70	ACA
Aperistalse	21	3 (14,3)	13 (61,9)
Hipomotilidade	11	2 (18,2)	7(63,6)
EEI hipo	12	2 (16,7)	9 (75)
EEI it	30	1(3,3)	20 (60,7)
EEI hipoe it	16	2 (12,5)	13 (81,3)
Aperistalse e eei hipo	6	1 (16,7)	4 (66,7)
Aperistalse, EEI normal	6	2 (33,3)	2 (33,3)
Aperistalse, EEI it	4	0	3 (75)
Aperistalse, EEI hipo e it	5	0	4 (80)
Normal, EEI hipo	5	0	5 (100)
Normal, EEI it	23	1 (4,3)	14 (60,9)
Normal, EEI hipo e it	8	2 (25)	6 (75)
Hipomotilidade, EEI normal	4	1(25)	1 (25)
Hipomotilidade, EEI hipo	1	1 (100)	0
Hipomotilidade, EEI it	3	0	3 (100)
Hipomotilidade, EEI hipo e it	3	0	3 (100)

(legenda: EEI – esfíncter esofágico inferior, it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Em relação à doença pulmonar associada, os dados obtidos estão representados na tabela 7.

Tabela 7- relação alterações manométricas / doença pulmonar

Alterações manométricas	n	Doença pulmonar associada, n (%)	
		Sim	Não
Aperistalse	21	9 (42,9)	12 (57,1)
Hipomotilidade	11	4 (36,4)	7 (63,6)
EEI hipo	12	3 (25)	9 (75)
EEI it	30	3 (10)	27 (90)
EEI hipo e it	16	8 (50)	8 (50)
Aperistalse e eei hipo	6	3 (50)	3 (50)
Aperistalse, EEI normal	6	3 (50)	3 (50)
Aperistalse, EEI it	4	0	4 (100)
Aperistalse, EEI hipo e it	5	3 (60)	2 (40)
Normal, EEI hipo	5	0	5 (100)
Normal, EEI it	23	1 (4,3)	22 (95,7)
Normal, EEI hipo e it	8	4 (50)	4 (50)
Hipomotilidade, EEI normal	4	1 (25)	3 (75)
Hipomotilidade, EEI hipo	1	0	1 (100)
Hipomotilidade, EEI it	3	2 (66,7)	1 (33,3)
Hipomotilidade, EEI hipo e it	3	1 (33,3)	2 (66,7)

(legenda: EEI – esfíncter esofágico inferior, it – intratorácico, hipo – hipotónico)

Para se apurar significado estatístico, agruparam-se os achados manométricos do corpo, EEI e corpo/EEI em com alterações e sem alterações (tabela3). De seguida, relacionaram-se as alterações manométricas do corpo do esófago, EEI e corpo/EEI agrupadas com os restantes parâmetros em estudo – género, subtipo de ES, anticorpos antinucleares Anti-SCL70 e ACA, doença pulmonar associada e sintomatologia.

Em relação ao género, 27 mulheres apresentavam alterações na manometria e 55 tinham traçado normal, nos homens, 5 apresentavam alterações e 3 motilidade do corpo normal (tabela 8). Não se registaram diferenças significativas entre os sexos ($p > 0,05$).

Relacionando as alterações do corpo com o subtipo de ES, verificamos que dos 73 doentes com EScl 30,1% tinham alterações e dos 17 doentes com EScd, 58,8% apresentavam alterações da motilidade do corpo. Estes resultados foram estatisticamente significativos ($p < 0,005$) (tabela 8).

No que concerne aos dados laboratoriais, dos 11 doentes com Anti-SCL-70 positivo, 45,5% dos doentes tinham alterações do corpo do esófago. Dos 79 doentes com o anticorpo negativo, 65,8% tinham contractilidade do corpo eficaz. No que diz respeito ao ACA, 20 doentes tinham alterações do corpo esofágico e anticorpo positivo, enquanto que 34 não apresentavam alterações manométricas a nível do corpo mas tinham ACA positivo. Os dados laboratoriais não tiveram significado estatístico ($p > 0,05$) (tabela 8).

Dos 23 doentes com doença pulmonar associada, 10 não tinham alterações a nível do corpo do esófago, 13 tinham. Estes resultados tiveram significância estatística ($p < 0,05$) (tabela 8).

Quanto à sintomatologia, a disfagia e a pirose não tiveram relevância estatística estando os resultados obtidos representados na tabela 8.

Relativamente à regurgitação, dos 6 doentes que manifestavam este sintoma, 5 tinham alterações da motilidade esofágica, com um $p < 0,05$ (tabela 8).

No que respeita à relação EEI – género, 63,4% das mulheres e 75% dos homens tinham alterações manométricas a nível do EEI, no entanto estes resultados foram estatisticamente insignificantes ($p > 0,005$) (tabela 9).

Em relação ao subtipo de ES, 67,1% dos doentes com EScl apresentavam alterações esfinterianas. 47,1% dos doentes com EScd tinham traçado manométrico da zona de altas pressões normal. Não se encontrou relevância estatística em relação a estes parâmetros ($p > 0,05$) (tabela 9).

Quanto aos dados laboratoriais, e em relação ao ACA verificou-se relevância estatística com 77,8% dos doentes com ACA positivo e alterações a nível do EEI ($p < 0,05$) (tabela 9). Dos 11 doentes com Anti-SCL 70 positivo, 5 tinham alterações do EEI. Estes resultados não foram estatisticamente significativos ($p > 0,005$) (tabela 9).

Nos doentes com doença pulmonar associada, 60,9% apresentavam alterações do EEI, no entanto estes achados não revelaram significado estatístico ($p > 0,05$) (tabela 9). Também não se encontrou relação estatística entre a sintomatologia e os achados manométrico a nível do EEI ($p > 0,05$) (tabela 9).

Tabela 8- relação corpo do esófago – dados demográficos/clínicos

Corpo do esófago					
			Sem alterações,n(%)	Com alterações,n(%)	p
Dados demográficos/clínicos					
Género		n			
	Feminino	82	55(67,1)	27(32,9)	0,127 ^a
	Masculino	8	3(37,5)	5(62,5)	
Subtipo ES					
	EScl	73	51(69,9)	22(30,1)	0,046 ^b
	EScd	17	7(41,2)	10(58,8)	
Dados laboratoriais					
Anti-SCL70	Positivo	11	6(54,5)	5(45,5)	0,512 ^a
	Negativo	79	52(65,8)	27(34,2)	
ACA	Positivo	54	34(63)	20(37)	0,823 ^b
	Negativo	36	24(66,7)	12(33,3)	
Doença pulmonar associada					
	Sim	23	10(43,5)	13(56,5)	0,015 ^b
	Não	67	48(64,4)	19(28,4)	
Sintomatologia					
Disfagia	Sim	15	25(33,3)	7(46,7)	0,381 ^b
	Não	75	50(66,7)	8(53,3)	
Pirose	Sim	25	13(52)	12(48)	0,146 ^b
	Não	65	45(69,2)	20(30,8)	
Regurgitação					
	Sim	6	1(16,7)	5(83,3)	0,02 ^a
	Não	84	57(67,9)	27(32,1)	

Legenda- ES- esclerose sistémica, EScd – esclerose sistémica cutânea difusa, EScl- esclerose sistémica cutânea limitada, Anti-SCL 70 - anticorpo antinuclear antitopoisomerase I , ACA – anticenterómero, ^a -Teste de Fisher, ^b – Teste Qui-Quadrado

Tabela 9- relação EEI – dados demográficos/clínicos

EEI					
			Sem	Com	p
			alterações,n(%)	alterações,n(%)	
Dados demográficos/clínicos					
Género		n			
	Feminino	82	30(36,6)	52(63,4)	0,707 ^a
	Masculino	8	2(25)	6(75)	
Subtipo ES					
	EScl	73	24(32,9)	49(67,1)	0,399 ^b
	EScd	17	8(47,1)	9(35,6)	
Dados laboratoriais					
Anti-SCL70	Positivo	11	6(54,5)	5(45,5)	0,189 ^a
	Negativo	79	26(32,9)	53(67,1)	
ACA	Positivo	54	12(22,2)	42(77,8)	0,002 ^b
	Negativo	36	20(55,6)	16(44,4)	
Doença pulmonar associada					
	Sim	23	9(39,1)	14(60,9)	0,801 ^b
	Não	67	23(43,4)	44(65,7)	
Sintomatologia					
Disfagia	Sim	15	5(33,3)	10(66,7)	1 ^b
	Não	75	27(36)	48(64)	
Pirose	Sim	25	5(20)	20(80)	0,084 ^b
	Não	65	27(41,5)	38(58,5)	
Regurgitação					
	Sim	6	0(0)	6(100)	0,085 ^a
	Não	84	32(38,1)	52(61,9)	

Legenda- ES- esclerose sistémica, EScd – esclerose sistémica cutânea difusa, EScl- esclerose sistémica cutânea limitada, Anti-SCL 70 - anticorpo antinuclear antitopoisomerase I , ACA – anticenterómero, ^a -Teste de Fisher, ^b – Teste Qui-Quadrado

Discussão

Os distúrbios da motilidade esofágica e suas complicações afetam cerca de 75 a 90% dos doentes com ES^{26,33}. O padrão de dismotilidade típico nos achados manométricos destes doentes inclui peristalse distal ausente ou ineficaz e EEI hipotónico^{23,41}.

De acordo com o estudo publicado pelo grupo de Lahcene²⁷, os distúrbios motores esofágicos afetam cerca de 81% dos doentes, estando o EEI hipotónico em 62% dos casos. Segundo o mesmo estudo, estas duas alterações estão muitas vezes associadas (60% dos casos). A amplitude de contração distal está diminuída em 48 a 81%, havendo mesmo aperistalse em 23 a 52%¹⁸. No presente estudo, a motilidade esofágica estava alterada em 35% dos doentes (23% aperistalse e 12% hipomotilidade) e o EEI demonstrava hipotonia em 31%. Estes resultados são ligeiramente distintos dos encontrados na literatura, provavelmente devido à técnica manométrica utilizada, bem como aos dados normativos aplicados, pois a maioria dos estudos não refere estes parâmetros. Uma outra característica analisada que não se encontra em estudos já publicados em relação a doentes com ES foi o EEI intratorácico. Os estudos encontrados apontam para a correlação entre a hérnia do hiato e a fibrose pulmonar^{43,44}. Neste estudo, a posição intratorácica do EEI observou-se em 51% dos nossos doentes. A análise deste parâmetro foi introduzida no estudo devido à sua relevância na patogénese da DRGE³⁵ a qual foi identificada como um fator de risco no desenvolvimento de doença intersticial pulmonar em doentes com ES¹⁸. No entanto, no nosso estudo não houve relevância estatística deste parâmetro.

A disfagia e a pirose são os sintomas esofágicos mais frequentes em doentes com ES afetando 42 a 79% dos casos^{12,17,26,27}. Estão presentes em simultâneo em 29 a 66% dos doentes^{12,17,26,27}. A regurgitação verifica-se em cerca de 50% dos doentes com ES. Em 18 a 40% dos doentes não existe qualquer sintomatologia esofágica²⁶. No presente estudo, 43% dos doentes eram sintomáticos, sendo que, 23 doentes tinham pirose, 14 disfagia, 2 regurgitação, 3 pirose e disfagia e 4 pirose e regurgitação. Os dados encontrados estão de acordo com a literatura.

Tal como para a maioria dos autores, não se observou correlação entre as alterações manométricas e a sintomatologia (disfagia e pirose), não sendo por isso este um bom

indicador de possíveis alterações manométricas^{12,26,27}. No entanto, de acordo com o estudo publicado pelo grupo de Lahcene²⁷, “ a existência de sintomas tem um valor preditivo negativo de 50% e um valor preditivo positivo de 62%”, o que demonstra a importância da realização da manometria esofágica como protocolo de seguimento dos doentes com ES, dada a baixa associação sintomática. Noutras séries, cerca de 21 a 50% de doentes com alterações importantes da motilidade eram assintomáticos e, pelo contrário alguns tinham sintomas e a manometria era normal^{10,31,32}. Esta dissociação entre sintomatologia e alterações manométricas também foi encontrada no nosso estudo com 49% de doentes assintomáticos no grupo em que foram detetadas alterações na manometria. No entanto, ao contrário da literatura, no nosso estudo observou-se uma relação entre as alterações do corpo esofágico e o sintoma regurgitação, provavelmente pelo facto de todos estes doentes também terem alterações esfinterianas.

Não há grande consenso na literatura no que concerne à relação entre o subtipo de ES e alterações manométricas. Certos autores não descrevem qualquer paralelismo^{12,26,28-31}, outros encontram alterações mais marcadas nos doentes com EScd^{9,32}, e outros ainda, apontam para alterações mais frequentes e mais acentuadas em doentes com EScl^{10,27}. O nosso estudo está de acordo com esta última observação.

Doentes com EScl apresentam mais frequentemente o anticorpo ACA, enquanto os doentes com EScd o anticorpo mais frequente é o anti-Scl70^{26,50}. O Anti-SCL70 ocorre em 18 a 30% de todos os doentes com ES e em 40 a 70% na forma cutânea difusa estando associado a um mau prognóstico. O anticorpo ACA ocorre em 15 a 43% dos doentes com ES e em 55 a 80% dos doentes com EScl, tendo um melhor prognóstico de sobrevivência que o anterior²⁶. Não há consenso, em estudos anteriores que compararam estes dois anticorpos a alterações esofágicas em doentes com ES. Alguns autores encontraram associação entre as alterações esofágicas e doentes com o Anti-SCL70 positivo^{24,47,48}, outros em pacientes com ACA positivo⁴⁹ enquanto outros não encontraram qualquer associação^{10,26}. No presente estudo, doentes com ACA positivo tinham mais alterações manométricas a nível do corpo esofágico. A doença pulmonar intersticial pode ser uma manifestação simultânea de esclerodermia e/ou consequência de doença de refluxo severa devida a dismotilidade esofágica^{23,36}. A doença de refluxo pode levar a complicações pulmonares por microaspiração¹ enquanto a doença pulmonar pode piorar a DRGE aumentando a pressão intra-abdominal por esforço

inspiratório³². Na etiologia da DRGE estão fatores esofágicos (clearance esofágica e resistência tissular), a barreira anti-refluxo (EEI incompetente e relaxamentos transitórios do EEI) e factores gástricos (esvaziamento gástrico)³⁵. No presente estudo, 18 dos 23 doentes com doença pulmonar associada tinham alterações na manometria esofágica estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Conclusão

A ES é uma doença complicada e debilitante para a qual, lamentavelmente, ainda não existe cura. Os tratamentos existentes para esta patologia só abrandam a progressão da doença não a conseguindo reverter. Neste contexto, o tratamento atempado e adequado é essencial e mandatório.

O envolvimento esofágico é muito frequente nos doentes com ES. A manometria esofágica é importante em todas as formas da doença, nomeadamente em doentes assintomáticos com endoscopia normal. Numa fase precoce permite a deteção de alterações manométricas que sugerem o envolvimento esofágico pela doença, e numa altura em que o diagnóstico já é definitivo, aponta para o risco de esofagite de refluxo. Por isto, a manometria esofágica deve de ser considerada um método de avaliação da ES.

O derrame de suco gástrico para os pulmões tem um papel importante no desenvolvimento de doença pulmonar intersticial. Uma vez que a sintomatologia típica de refluxo não é suficiente para com segurança prever refluxo patológico, o papel da pHmetria ambulatória de 24 horas/ph-impedanciometria ambulatória de 24 horas não pode ser subestimado. Por este motivo um estudo futuro que sugerimos é a realização de pHmetria de 24 horas, neste grupo de doentes com sintomatologia típica, e endoscopia normal e pH-impedanciometria ambulatória de 24 horas, nos doentes com sintomatologia otorrinolaringológica, nomeadamente tosse.

Um outro ponto a favor da realização de manometria esofágica nos doentes com ES é na avaliação prévia à cirurgia antirefluxo, uma vez que uma proporção importante de doentes pode ter aperistalse.

Apesar da elevada prevalência de doença e sintomas esofágicos nos doentes com ES, os mecanismos patológicos permanecem duvidosos. Aplicarem-se as mais recentes evoluções tecnológicas, como a ph-impedanciometria e a manometria de alta resolução associada a impedância poderão ajudar a melhor caracterizar subtipos de doença esofágica na ES.

Bibliografia

- 1 **Mayes** M D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-54.
- 2 **Varga** J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
- 3 **Black** C M. The etiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick Skin—Thin Hypotheses. The Parker Weber Lecture 1994; *J R Coll Physicians Lond* 1995;29:119.
- 4 Systemic Sclerosis: current Pathogenic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347:1453.
- 5 **Black** C M. Scleroderma—clinical aspects. *J Intern Med* 1993; 234:115.
- 6 **Lonze**ti LS, Joyal F, Raynaud JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminar classification criteria for systemic sclerosis : addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increeases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44:735.
- 7 **Silman** AJ. Scleroderma. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:471
- 8 **Ellen** CE. Esophageal disease in scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 775-796
- 9 **Akesson** A, Wolheim F. Organ manifestation in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between CREST syndrome and diffuse scleroderma. *The British J Rheum* 1989; 28(4): 281-286
- 10 **Bassotti** E, Battaglia V, Debernardi et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40 (12): 2252-2259
- 11 **Gyger** G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 22-29
- 12 **Lock** G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 763-771
- 13 **Domsic** R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1163-1174
- 14 **Sridhar** K, Lange R, Magyar L, Soykan I, McCallum R. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications *J Lab Med* 1998; 123: 541-546

-
- 15 **Weston S**, Thumshirn M, Wiste J, Carnillieri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1085-1089
- 16 **Nagaraja V**, McMahan ZH, Getzug T, Kanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015; 1(1): 82-105
- 17 **Arif T**, Massod Q, Singh J, Hassan I, Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and PH metric features: a prospective comparative hospital based study. *BMC Gastroenterol* 2015; 15:24
- 18 **Marie I**, Levesque H, Ducrotté P, et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:77-83
- 19 **Lock G**, Zeuner M, Lang B et al. Anorectal function in systemic sclerosis: correlation with esophageal dysfunction? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1328-1335
- 20 **Wegener M**, Adamek RJ, Wedmann B et al. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2209-2215
- 21 **Souza MA**, Bezerra P, Nobre R, Holanda E, Santos A. Increased inspiratory esophagogastric junction pressure in systemic sclerosis: An add-on to antireflux barrier *W J Gastroenterol* 2015; 21:2067-2072
- 22 **Tang DM**, Pathikonda, Harrison M, Fisher RS, Friedenberg FK, Parkman HP. Symptoms and esophageal motility based on phenotypic findings of scleroderma; *Diseases of the Esophagus* 2013; 26: 197-203
- 23 **Ebert EC**. Esophageal disease in scleroderma; *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(9): 769-775
- 24 **Roman S**, Hot A, Fabien N, Cordier JF, Miossec P, Ninet J, Mion F, Réseau Sclérodémie des Hospices Civils de Lyon. Esophageal dysmotility associated with systemic sclerosis: a high resolution manometry study. *Dis Esophagus* 2010 doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01150.x
- 25 **Dustin AC**, Hinchcliff M, Pandolfino JE. Advances in the Evaluation and Management of Esophageal Disease of Systemic Sclerosis; *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17:475
- 26 **Calderaro DC**, de Carvalho MAP, Moretzsohn LD. Esophageal manometry in 28 systemic sclerosis patients: findings and correlations; *Diseases of the Esophagus*. 2009; 22:700-704
- 27 **Lahcene M**, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia, Touchene B. Esophageal Involvement in Scleroderma: Clinical, Endoscopic, and Manometric Features. *IRSN Rheumatology* 2011; 2011:Article ID 325826, 5 pages doi:10.5402/2011/325826
-

- 28 **Garrett** JM, Winkelmann RK, Schlegel JF, Code CF. Esophageal deterioration in scleroderma. *Mayo Clinic Proceedings*. 1971;46(2):92–96
- 29 **Hurwitz** AL, Duranceau A, Postlethwait RW. Esophageal dysfunction and Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1976;21(8):601–606
- 30 **Yarze** JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 1993;88(6):870–876
- 31 **Aubert** A, Bloch F, Behar A, et al. Etude manométrique et scintigraphique de la motricité oesophagienne au cours de la sclérodermie systémique et du syndrome de Raynaud pré-sclérodermique. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 1988;12:p. A137
- 32 **Airò** P, Della Casa D, Danieli E, Missale G, Cattaneo R, Cestari R. Oesophageal manometry in early and definite systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*. 2005;24(4):370–376
- 33 **Wipff** J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abibtol V, Raymond J, et al. Prevalence of Barret's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2882-2888
- 34 **Ntoumazious** SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36(3): 173-181
- 35 **Vakil** N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006
- 36 **Savarino** R, Bazzica Marco, Zentilin Patrizia, et al. Gastroesophageal Reflux and Pulmonary Fibrosis in Scleroderma – A Study Using pH-Impedance Monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-413
- 37 **Soares** R, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss N, Noth I, Patti M, Interstitial Lung Disease and Gastroesophageal Reflux Disease: key role of esophageal function tests in disgnostic and treatment. *Arq Gastroenterol* 2011; 48(2): 91-97
- 38 **Zhang** XJ, Bonner A, Hudson M, Canadian Scleroderma Reserach Group, Baron M, Pope J, et al. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2013; 40(6): 850-858
- 39 **Fisichella** P, Reder N, Gagermeier J, et al. Usefulness of pHmonitoring in predicting the survival status of patients with scleroderma awaiting lung transplantation. *J Surg Resp* 2014; 189(2): 232-237

-
- 40 **Herschovici** T, Jha L, Johnson T, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(11-12): 1295-1305
- 41 **Carlson** D, Hinchcliff M, Pandolfino J. Advances in the Evaluation and Management of esophageal Disease of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17:475
- 42 **Katz** P, Lauren G, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-328
- 43 **Mays** EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonar fibrosis of obscure etiology. *Chest*. 1976; 69:512-515
- 44 **Pearson** J, Wilson R. Diffuse pulmonar fibrosis and hiatos hernia. *Thorax* . 1971; 26:300-305
- 45 **Reveille** JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Comittee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49:399
- 46 **Steen** VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:35
- 47 **Stacher** G, Merio R, Budka C, Schneider C, Smolen J, Tappeiner G. Cardiovascular autonomic function, autoantibodies and esophageal motor activity and mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 692-697
- 48 **Savas** N, Dagli U, Ertugrul E, Kuran S, Sahin B. Autoantibody profile in systemic sclerosis as a marker for esophageal and other organ involvement in Turkish populations. *Dig Dis Sci* 2007; 52(11):3081-3086
- 49 **Gonzalez** R, Storr M, Bloching H, Seige M, Ott R, Allescher HD. Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(2):123-127
- 50 **LeRoy** EC, Black C, Fleishmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988; 15:202-205
- 51 **Masi** T, Rodnan GP, Medsger et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the american Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*. Vol.23,no.5,pp.581-590,1980
- 52 **Murray** JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol.Motil*. 2003;15:591-606
-

- 53 **Arndorfer** RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977; 73:23–27.
- 54 An American Gastroenterological Association medical position statement on the clinical use of esophageal manometry. American Gastro-enterological Association. *Gastroenterology* 1994;107:1865
- 55 **Castell** D, Castell J. Esophageal motility testing, 2nd ed. Norwalk (Conn): Appleton & Lange; 1994
- 56 **Gideon** RM. Manometry: technical issues. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2005;15:243–55
- 57 **Dantas** RO. Effect of successive swallows on oesophageal motility of normal volunteers, patients with Chagas' disease and patients with idiopathic achalasia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003;15:57–62
- 58 **Hollis** JB, Castell DO. Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. *J Appl Physiol* 1975;38:1161–1164.
- 59 **Kahrilas** PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865–84
- 60 **Sifrim** D, Janssens J, Vantrappen G. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology* 1992;103:876–82
- 61 **Hay** DJ, Goodall RJ, Temple JG. The reproducibility of the station pullthrough technique for measuring lower oesophageal sphincter pressure. *Br. J. Surg.* 1979;66:93–7.
- 62 **Welch** RW, Drake ST. Normal lower esophageal sphincter pressure: a comparison of rapid vs. slow pullthrough techniques. *Gastroenterology* 1980;78:1446–51
- 63 **Kahrilas** PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73–80.
- 64 **Tutuian** R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:230–236
- 65 **Richter** JE, Wu WC, Johns DN, *et al.* Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987;32:583–592
- 66 **Hewson** EG, Ott DJ, Dalton CB, Chen YM, Wu WC, Richter JE. Manometry and radiology. Complementary studies in the assessment of esophageal motility disorders. *Gastroenterology* 1990;98:626–632

67 **Mattox** H, Richter J, Sinclair J, Price J, Case L. Gastroesophageal pH step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1992;37:1185–1191.

68 **Winans** CS. Manometric asymmetry of the lower esophageal high pressure zone. *Gastroenterology* 1972;62:830.

69 **Shi** G, Ergun GA, Manka M, Kahrilas PJ. Lower esophageal sphincter relaxation characteristics using a sleeve sensor in clinical manometry. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2373–2379.

70 **Staiano** A, Clouse RE. Detection of incomplete lower esophageal sphincter relaxation with conventional point-pressure sensors. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3258–3267

71 **Bodger** K, Trudgill Nigel. Guidelines for oesophageal manometry and pH monitoring. BSG Guidelines in Gastroenterology 2006; 1-12